

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	ZOLADEX® LA 10,8 mg (Goserelina)
Forma farmacéutica:	Implante SC
Fortaleza:	10,8 mg/implante
Presentación:	Estuche por una jeringuilla prellenada con un implante estéril.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	ASTRAZENECA UK LIMITED, Luton, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte.
Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):	ASTRAZENECA U.K. LIMITED, Macclesfield Cheshire, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte..
Número de Registro Sanitario:	1606
Fecha de Inscripción:	12 de septiembre de 2000
Composición:	
Cada implante contiene: Goserelina (en forma de acetato)	10,80 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 25 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento del cáncer de próstata en los siguientes casos:

En el tratamiento del cáncer de próstata metastásico en aquellos casos en que Zoladex ha demostrado beneficios de supervivencia comparables con las castraciones quirúrgicas.

En el tratamiento del cáncer de próstata localmente avanzado, como una alternativa a la castración quirúrgica, en aquellos casos en que Zoladex ha demostrado beneficios de supervivencia comparables con un antiandrógeno.

Como tratamiento adyuvante a la radioterapia en pacientes con cáncer de próstata localizado o localmente avanzado de alto riesgo en aquellos casos en que Zoladex ha demostrado una mejora en la supervivencia libre de enfermedad y en la supervivencia global

Como tratamiento neoadyuvante anterior a la radioterapia en pacientes con cáncer de próstata localizado o localmente avanzado de alto riesgo en aquellos casos en que Zoladex ha demostrado una mejora en la supervivencia libre de enfermedad.

Como tratamiento adyuvante a la prostatectomía radical en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado con alto riesgo de progresión de la enfermedad en aquellos casos en que Zoladex ha demostrado una mejora en la supervivencia libre de enfermedad.

(ii) ZOLADEX LA 10.8 mg está indicado para el manejo del cáncer de mama temprano y avanzado con receptor de estrógeno (RE) positivo en mujeres pre y perimenopáusicas.

Contraindicaciones:

ZOLADEx LA 10.8 mg no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo, a otros análogos de la LHRH o a uno de los excipientes de este producto.

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

No existen datos sobre la remoción o disolución del implante.

Existe un mayor riesgo de depresión incidental (que pudiera ser grave) en pacientes que se someten a tratamiento con agonistas de GnRH, como la goserelina.

Debe informarse a los pacientes según corresponda y deben recibir tratamiento según resulte apropiado en caso de que ocurran síntomas.

Debe monitorearse con cuidado a pacientes con depresión conocida o antecedentes de depresión.

Se ha reportado lesión en el sitio de la inyección con Zoladex LA, incluyendo eventos de dolor, hematoma, hemorragia y lesión vascular.

Debe monitorearse a los pacientes afectados para detectar signos o síntomas de hemorragia abdominal.

En casos muy inusuales, un error en la administración condujo a lesión vascular y shock hemorrágico que requirió transfusiones de sangre e intervención quirúrgica.

Debe tenerse especial cuidado al administrar Zoladex LA a pacientes con un IMC bajo y/o que reciben medicamentos anticoagulantes completos.

El tratamiento con Zoladex LA pudiera provocar reacciones positivas en pruebas antidoping.

Los pacientes con hipertensión deben monitorearse cuidadosamente, al igual que los pacientes con factores de riesgo de diabetes que hayan iniciado tratamiento, cuando corresponda, de acuerdo con los lineamientos nacionales.

Hombres

Debe analizarse con sumo cuidado el uso de Zoladex en hombres con riesgo particular de desarrollar obstrucción uretral o compresión de la médula espinal, y estos pacientes deben monitorearse de cerca durante el primer mes de terapia.

En caso de presencia o desarrollo de compresión de la médula espinal o de falla renal debido a obstrucción uretral, debe establecerse el tratamiento estándar específico para estas complicaciones.

Debe analizarse el uso inicial de un antiandrógeno (p.ej., acetato de ciproterona 300 mg diarios por tres días antes, y tres semanas después del inicio con Zoladex) al inicio de la terapia con análogo de la LHRH, ya que se ha reportado que esto previene las posibles secuelas del aumento inicial en la testosterona sérica.

El uso de los agonistas de la LHRH pudiera causar una reducción en la densidad mineral ósea. En hombres, datos preliminares sugieren que el uso de un bifosfonato en combinación con un agonista de la LHRH pudiera reducir la pérdida mineral ósea.

Se requiere especial atención en el caso de pacientes con factores de riesgo adicionales de osteoporosis (p.ej. consumidores crónicos de alcohol, fumadores, terapia de largo plazo con anticonvulsivos o corticosteroides, antecedentes familiares de osteoporosis).

En un estudio de farmacoepidemiología sobre los agonistas de la LHRH utilizados en el tratamiento del cáncer de próstata, se observó infarto del miocardio y falla cardíaca.

El riesgo pareciera aumentar cuando se usan en combinación con antiandrógenos.

Se ha observado reducción en la tolerancia a la glucosa en hombres que recibían agonistas de la LHRH.

Esto pudiera manifestarse como diabetes o pérdida de control glucémico en pacientes con diabetes mellitus preexistente.

Por tanto, debe considerarse el monitoreo de los niveles de glucosa en la sangre.

Mujeres

Cáncer de mama:

Luego de iniciar con goserelina en mujeres pre- y perimenopáusicas, debe confirmarse una supresión ovárica adecuada antes de iniciar la terapia con inhibidor de aromatasa (consulte la sección Posología).

Disminución de la densidad mineral ósea:

El uso de los agonistas de la LHRH pudiera causar una reducción en la densidad mineral ósea.

Luego de dos años de tratamiento para cáncer de mama temprano, la pérdida promedio de densidad mineral ósea fue de 6.2 % y de 11.5 % en el cuello femoral y en la columna lumbar, respectivamente.

Esta pérdida ha demostrado ser parcialmente reversible al año de seguimiento sin tratamiento con recuperación al 3.4 % y 6.4 % con respecto a los niveles basales en el cuello femoral y la columna lumbar, respectivamente, a pesar de que esta recuperación se basa en datos muy limitados.

En la mayoría de las mujeres, los datos disponibles actualmente sugieren que la recuperación de la pérdida ósea ocurre luego de finalizar la terapia.

Los datos preliminares sugieren que el uso de Zoladex en combinación con tamoxifeno en pacientes con cáncer de mama pudiera reducir la pérdida mineral ósea.

Exacerbación tumoral:

Inicialmente, las pacientes con cáncer de mama pudieran experimentar un aumento temporal en los signos y síntomas, los cuales pueden manejarse de forma sintomática.

Hipercalcemia:

En casos inusuales las pacientes con cáncer de mama con metástasis han desarrollado hipercalcemia al inicio de la terapia. En presencia de síntomas indicativos de hipercalcemia (p.ej., sed), debe excluirse la hipercalcemia.

Sangrado por abstinencia:

Durante los inicios del tratamiento con Zoladex, algunas mujeres pudieran experimentar sangrado vaginal de variable duración e intensidad.

En caso de ocurrir sangrado vaginal, ello ocurre usualmente en el primer mes luego de iniciar el tratamiento.

Este sangrado probablemente representa un sangrado por abstinencia de estrógenos y debería cesar de forma espontánea.

En caso de que el sangrado persista, debe investigarse la causa.

Las mujeres fértiles deben usar métodos anticonceptivos no hormonales durante el tratamiento con Zoladex y hasta que vuelva la menstruación luego de la discontinuación del tratamiento con Zoladex.

En casos inusuales algunas mujeres pudieran entrar en la menopausia durante el tratamiento con análogos de la LHRH y puede que sus menstruaciones no regresen al finalizar la terapia.

Se desconoce si se trata de un efecto del tratamiento con Zoladex o un reflejo de su condición ginecológica.

ZOLADEX LA 10.8 mg no está indicado en niños, ya que no se han establecido su seguridad y eficacia en este grupo de pacientes.

Efectos indeseables:

Tabla: Las reacciones farmacológicas adversas con Zoladex LA están organizadas mediante la clase de sistema de órganos de MedDRA (SOC).

SOC	Frequency	Males	Females
Neoplasmas benignos, malignos y no especificado incluyendo quistes y pólipos	Muy inusual	Tumor en la pituitaria	Tumor en la pituitaria
	Desconocido	N/A	Degeneración de fibroma uterino
Transtornos en la sangre y sistema linfático	Desconocido ^j	Anemia, Leucopenia, trombocitopenia	Anemia, Leucopenia, trombocitopenia
Transtornos Sistema inmunitario	Poco frecuentes	Hipersensibilidad al fármaco	Hipersensibilidad al fármaco
	Inusuales	Reacción anafiláctica	Reacción anafiláctica
Transtornos endocrinos	Muy inusuales	Hemorragia pituitaria	Hemorragia pituitaria
Transtornos del metabolismo y nutrición	Frecuentes	Deterioro en la tolerancia de glucosa ^a	(desconocido)
	Desconocido ^j	Consulte frecuentes	Deterioro en la tolerancia de glucosa
Transtornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Disminución de la libido ^b	Disminución de la libido ^b

	frecuentes	Cambios en el humor depresión	Cambios en el humor depresión
	Muy inusuales	Transtorno psicótico	Transtorno psicótico
Transtornos Sistema Nervioso	Frecuentes	Paraestesia	Parestesia
		Compresión de la médula espinal	N/A
		N/A	Dolor de cabeza

Transtornos cardiacos	Frecuentes	Falla cardiaca ^f , infarto al miocardio ^f	N/A
	desconocidos	Prolongación QT	Prolongación QT
Transtornos Vasculares	Muy Frecuentes	Sofoco ^b	Sofoco ^b
	Frecuentes	Presión arterial anormal ^c	Presión arterial anormal ^c
	Desconocido ^j	Embolismo pulmonar	Embolismo Pulmonar
Transtornos Hepatobiliares	Desconocido ^j	Disfunción hepática e ictericia	Disfunción hepática e ictericia
Piel y Tejido subcutaneo	Muy Frecuentes	Hiperhidrosis ^b	Hiperhidrosis ^b acné ⁱ
	Frecuentes	Salpullido ^d	salpullido ^d , alopecia ^g
	Desconocidos	Alopecia ^h	(consulte frecuentes)
Transtornos Musculoesqueleticosdel tejido conectivo y huesos	Frecuentes	Dolor en los huesos ^e	(consulte Desconocido)
		(consulte poco frecuentes)	Artralgia
	Poco frecuentes	Artralgia	(see Common)
	Desconocido ^j	(consulte frecuentes)	Dolor de Huesos
Transtornos respiratorios toracicos y medistinales	Desconocido ^j	Enfermedad pulmonar intersticial	Enfermedad pulmonar intersticial
Transtornos renales y Urinarios	Poco frecuentes	Obstrucción Uretral	N/A
Transtornos Sistema reproductor y mamas	Muy frecuentes	Disfunción erectile	N/A
		N/A	Sequedad Vulvovaginal
		N/A	Aumento tamaño de mamas
	Frecuentes	Ginecomastia	N/A
	Poco frecuentes	Sensibilidad en las mamas	N/A
	inusuales	N/A	Quiste ovarico
	Desconocido	N/A	Sangrado por abstinencia
Transtornos generales y condiciones del sitio de	Muy Frecuentes	(Poco frecuentes)	Reacción en sitio de inyección

administración	Frecuentes	Reacción sitio de inyección	(consulte muy frecuentes)
		N/A	Exacerbación tumoral, dolor tumoral al inicio del tratamiento
	Desconocido ^j	Exacerbación tumoral al inicio del tratamiento	(consulte frecuentes)
Investigaciones	frecuentes	Disminución de la densidad ósea aumento de peso	Disminución de la densidad ósea aumento de peso

^a Se trata de efectos farmacológicos que raramente requieren la suspensión del tratamiento.

^b Se ha observado una disminución de la tolerancia a la glucosa en varones tratados con agonistas de la LHRH, que puede manifestarse en forma de diabetes o pérdida del control glucémico en aquellos con diabetes pre-existente.

^c Puede manifestarse en forma de hipotensión o hipertensión, y se han observado ocasionalmente en los pacientes tratados con ZOLADEX. Generalmente, estas alteraciones son transitorias y se resuelven durante el tratamiento con ZOLADEX o después de la suspensión del mismo. Dichas alteraciones raramente han sido suficientes como para justificar una intervención médica, por ejemplo, la suspensión del tratamiento con ZOLADEX.

^d Esta reacción suele ser leve y a menudo desaparece sin suspender el tratamiento.

^e Al principio del tratamiento, los pacientes con cáncer de próstata pueden mostrar un aumento temporal del dolor óseo, el cual puede tratarse en forma sintomática.

^f Se observó en un estudio farmaco-epidemiológico sobre agonistas de la LHRH para el tratamiento del cáncer de próstata. El riesgo parece aumentar si se asocian con antiandrógenos.

g. Se ha reportado pérdida de cabello en mujeres. Usualmente esto es leve pero en ocasiones puede ser grave.

h. Particularmente pérdida de vello corporal, un efecto previsto en el caso de disminución de los niveles de andrógenos.

i. En la mayoría de los casos se reportó acné dentro del mes de haber iniciado con Zoladex.

j. La frecuencia de las reacciones farmacológicas adversas se basa en datos espontáneos.

Posología y modo de administración:

Varones adultos (incluyendo personas de edad avanzada)

Adulto:

Un depósito de Zoladex LA inyectado de forma subcutánea en la pared anterior del abdomen cada 12 semanas.

Falla renal: no es necesario ajustar la dosis en caso de pacientes con falla renal.

Falla hepática: no es necesario ajustar la dosis en caso de pacientes con falla hepática.

Población pediátrica: Zoladex LA no está indicado para uso en niños.

Adultos mayores: no es necesario ajustar la dosis en adultos mayores.

Cáncer de mama:

Igualmente debe prestarse especial atención a la información para prescribir de medicamentos coadministrados, como inhibidores de aromatasas, tamoxifeno, inhibidores de CDK4/6, para obtener información relevante cuando se administra en combinación con goserelina.

Debe iniciarse el tratamiento con agonistas de la LHRH al menos entre 6 y 8 semanas antes de iniciar el tratamiento con inhibidor de aromatasas.

Antes de iniciar el tratamiento con inhibidor de aromatasas, debe confirmarse la supresión ovárica a través de concentraciones bajas de FSH y estradiol en la sangre, de conformidad con las recomendaciones vigentes de la práctica clínica.

En mujeres que reciben quimioterapia, debe iniciarse Zoladex LA luego de culminar la quimioterapia, una vez que se haya confirmado el estado premenopáusico.

Las mujeres que son premenopáusicas al momento del diagnóstico del cáncer de mama y que se vuelven amenorréicas luego de la quimioterapia pudieran haber continuado o no con la producción de estrógenos desde los ovarios.

Con independencia del estado menstrual, debe confirmarse el estado premenopáusico luego de la quimioterapia y antes de iniciar con Zoladex LA, a través de las concentraciones de estradiol y FSH en la sangre dentro de los rangos de referencia para mujeres premenopáusicas, con el fin de evitar el tratamiento innecesario con agonistas de la LHRH en caso de una menopausia inducida por quimioterapia.

Modo de administración:

Para una correcta administración de Zoladex LA, consulte las instrucciones que se encuentran en la tarjeta de instrucciones.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

En virtud de que la terapia de deprivación androgénica pudiera prolongar el intervalo QT, el uso concomitante de Zoladex LA con medicamentos que se conoce prolongan el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir Torsade de pointes, como los medicamentos contra la arritmia clase IA (p.ej. quinidina, disopiramida) o clase III (p.ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacina, antipsicóticos, etc. debe analizarse cuidadosamente.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo:

Zoladex no debe usarse durante el embarazo ya que el uso concurrente de agonistas de la LHRH está asociado con un riesgo teórico de aborto o de anomalías en el feto.

Antes del tratamiento, las mujeres potencialmente fértiles deben someterse a un examen riguroso para excluir el embarazo.

Deben utilizarse métodos anticonceptivos no hormonales durante la terapia hasta que las menstruaciones se reanuden (consulte igualmente la advertencia relacionada con el plazo para el regreso de las menstruaciones en la sección Advertencias y Precauciones.).

Lactancia

Está contraindicado el uso de Zoladex durante el embarazo.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No hay indicios de que ZOLADEX 10.8 mg afecte la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Sobredosis:

La experiencia es limitada con respecto a sobredosis en el ser humano. En los casos en que, por accidente, se volvió a administrar ZOLADEX prematuramente o con una dosis mayor, no se observaron efectos adversos clínicos importantes. Los ensayos en animales sugieren que, con dosis altas de ZOLADEX LA 10.8 mg, no se manifestarían otras reacciones aparte de los efectos terapéuticos buscados sobre las concentraciones de hormonas sexuales y sobre el aparato reproductor. En caso de sobredosis, ésta debe manejarse en forma sintomática.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L02AE03.

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, Terapia endocrina, Hormonas y agentes relacionados, Análogos de la hormona liberadora de gonadotropina,

Zoladex (D-Ser(Bu)¹₆ Azgly¹⁰ LHRH) es un análogo sintético de la LHRH de origen natural.

Este efecto es reversible a partir de la discontinuación de la terapia. Inicialmente, como ocurre con otros agonistas de la LHRH, Zoladex LA pudiera aumentar transitoriamente la concentración sérica de testosterona en hombres y la concentración sérica de estradiol en mujeres.

Cáncer de próstata:

En hombres cerca de los 21 días después de la primera inyección del depósito, las concentraciones de testosterona habían caído hasta dentro del rango de castración y permanecieron suprimidas con el tratamiento cada 12 semanas.

En el manejo de pacientes con cáncer de próstata metastásico, Zoladex ha demostrado brindar en ensayos clínicos comparativos desenlaces de supervivencia similares a los obtenidos con castraciones quirúrgicas.

En un análisis combinado de 2 ensayos controlados y aleatorizados que compararon la monoterapia con bicalutamida 150 mg versus castración (predominantemente en la forma de Zoladex), no hubo diferencia significativa en la supervivencia global entre los pacientes tratados con bicalutamida y los pacientes tratados con castración (cociente de riesgo = 1.05 [IC entre 0.81 y 1.36]) con cáncer de próstata localmente avanzado. No obstante, desde el punto de vista estadístico, no pudo concluirse la equivalencia de los dos tratamientos.

En ensayos comparativos, Zoladex ha demostrado mejorar la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global cuando se usa como terapia adyuvante a la radioterapia en pacientes con cáncer de próstata localizado (T₁ -T₂ y PSA de al menos 10 g/mL o un puntaje de Gleason de al menos 7), o localmente avanzado (T₃ -T₄).

No se ha establecido cuál es la duración óptima de la terapia adyuvante; un ensayo comparativo ha demostrado que 3 años de Zoladex de forma adyuvante ofrece una mejora significativa en la supervivencia comparado con la radioterapia solamente.

Como tratamiento neoadyuvante anterior a la radioterapia en pacientes con cáncer de próstata localizado o localmente avanzado de alto riesgo Zoladex ha demostrado una mejora en la supervivencia libre de enfermedad.

Luego de la prostatectomía, en pacientes en los que se ha encontrado una extensión extraprostática del tumor, Zoladex adyuvante pudiera mejorar los períodos de supervivencia libre de enfermedad, pero no existe mejora significativa en la supervivencia a menos que los pacientes tengan evidencia de afectación ganglionar al momento de la cirugía.

Los pacientes con enfermedad localmente avanzada y patológicamente estadificada deben tener factores de riesgo adicionales tales como PSA de al menos 10 ng/mL o un puntaje de Gleason de al menos 7 antes de considerar la administración adyuvante de Zoladex. No existe evidencia de mejores desenlaces clínicos con el uso neoadyuvante de Zoladex antes de una prostatectomía radical.

Cáncer de mama:

En mujeres, se suprimen las concentraciones séricas de estradiol alrededor de 4 semanas después de la primera inyección de depósito y permanecen suprimidas hasta el final del período de tratamiento a niveles comparables con los observados en mujeres posmenopáusicas. La supresión de estradiol está asociada con una respuesta en el cáncer de mama en mujeres pre- y perimenopáusicas y producirá amenorrea en la mayoría de las pacientes.

Durante el tratamiento con análogos de la LHRH las pacientes pudieran entrar en la menopausia. En casos inusuales, algunas mujeres no recuperan sus menstruaciones al finalizar la terapia.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

La administración de ZOLADEX LA 10.8 mg cada 12 semanas garantiza que se mantengan concentraciones eficaces sin acumulación de importancia clínica. ZOLADEX se une muy poco a las proteínas y tiene una vida media de eliminación del suero de dos a cuatro horas en sujetos cuya función renal es normal. La vida media aumenta en pacientes con insuficiencia renal. Cuando el compuesto se administra cada 12 semanas en su presentación en implante de 10.8 mg, este cambio no produce acumulación. Por lo tanto, no es necesario modificar la dosis en estos pacientes. No se observan modificaciones importantes de la farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática.

Información preclínica sobre la seguridad

Después de la administración repetida de ZOLADEX a largo plazo, se ha observado un aumento de la incidencia de tumores hipofisarios benignos en ratas machos. Aunque este hallazgo es similar al que se había registrado previamente en esta especie después de la castración quirúrgica, no se ha establecido si es importante para el ser humano.

En ratones, la administración repetida de múltiplos de la dosis recomendada para el ser humano produjo alteraciones histológicas en ciertas regiones del aparato digestivo, las cuales se tradujeron en hiperplasia de los islotes pancreáticos y en una enfermedad proliferativa benigna en la región pilórica del estómago, que se registró también como una lesión espontánea en esta especie. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Seguir las instrucciones del médico. No se use si la bolsa está dañada. Usar el producto inmediatamente después de abrir la bolsa.

Desechar la jeringa en un recipiente aprobado para instrumentos afilados

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de octubre de 2022.